XXXX DOI:

AGE-RAGE轴在脂质代谢疾病中的调节作用及药物干预研究进展

杨 倩,张艺婵,王可雅,李 笑
(山东中医药大学医学院,济南 250355)

【摘 要】脂质代谢疾病是当今生活方式改变背景下的常见疾病,具有发病率高、发病年龄年轻化及并发症多的特点。晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end products-receptor of advanced glycation end products,AGE-RAGE)通路参与多种脂质代谢疾病的发生发展,如脂性肾病、动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)、脂肪肝病等,并与肿瘤代谢重编程等方面相关。AGE-RAGE轴可诱导细胞氧化应激、异常增殖及过度自噬,并通过调控脂质含量、代谢酶、糖转运蛋白及中间代谢过程,广泛参与多种疾病的发生发展。笔者围绕脂质代谢、AS、脂肪肝病、肿瘤脂质重编程和糖尿病这五个方面展开讨论,并对多种药物通过AGE-RAGE轴干预疾病的作用机制进行总结,探索AGE-RAGE通路在疾病治疗中的作用,为脂质代谢疾病的药物应用及开发提供理论依据。

【关键词】AGE-RAGE轴;脂质代谢;重编程;肿瘤;AS;脂肪肝病
【中图分类号】R589 【文献标志码】A

Research advances in the regulatory role of the AGE-RAGE axis in lipid metabolism disorders and pharmacological interventions

Yang Qian, Zhang Yichan, Wang Keya, Li Xiao
(*School of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine*)

【**Abstract**】Lipid metabolism disorders have become increasingly common due to modern lifestyle changes, characterized by high prevalence, a trend toward younger onset, and frequent complications. The advanced glycation end products-receptor of advanced glycation end products (AGE-RAGE) pathway plays a critical role in the pathogenesis of various lipid metabolism-related diseases, such as lipid nephropathy, atherosclerosis, fatty liver disease, and even tumor metabolic reprogramming. The AGE-RAGE axis induces oxidative stress, aberrant proliferation, and dysregulated autophagy. It also modulates lipid content, metabolic enzymes, glucose transporters, and key metabolic steps, thereby playing a broad role in the pathogenesis of various diseases. This review focuses on five key aspects: lipid metabolism, atherosclerosis, fatty liver disease, tumor lipid reprogramming, and diabetes. Additionally, it summarizes the mechanisms by which various drugs modulate disease progression through the AGE-RAGE axis, exploring the therapeutic potential of the AGE-RAGE axis and providing a theoretical foundation for drug development and clinical applications in lipid metabolism disorders.

【**Key words**】AGE-RAGE axis; lipid metabolism; reprogramming; tumor; atherosclerosis; fatty liver disease

脂质代谢紊乱是全球健康面临的最严重威胁之一,主要包括脂性肾病、脂肪肝病、冠心病、动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)等。其中,我国脂性肝病发病率约为4%[1],脂性肾病发病率为1.75%[2],冠心病发病率高达23.43%[3],且以老年人居多。目前,脂质代谢紊乱机制的研究主要集中于脂质含量、代谢酶、转运蛋白及中间代谢过程等方面[4-7]。近年研究表明,晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end products-receptor of advanced glycation end products,AGE-RAGE)轴参与脂质代谢相关疾病,对此轴进行相关调节可有效改善上述疾病。因此,本文收集近10年文献,对AGE-RAGE轴的构成以及其在脂质代谢相关疾病中的作用进行综述,并探讨多种药物通过AGE-RAGE

作者介绍:杨倩,Email:yangqian040713@163.com,研究方向:代谢内分泌。
通信作者:李 笑,Email:lixiao_1987@163.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82374378);山东省医药卫生科技资助项目(编号:202313051718);山东中医药大学科学研究基金项目立项名单资助项目(自然科学类)(编号:KYZK2024Q02)。

轴对脂质代谢相关疾病进行治疗的机制，以期为临床治疗脂质代谢相关疾病提供更多理论支持。

1 AGE-RAGE轴

晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）是蛋白质（主要为精氨酸和赖氨酸）、脂质与还原糖之间非酶糖基化和氧化的产物[8]。其于1947年首次发现在糖化反应中[9]，主要产生并积累于衰老组织细胞中，在糖尿病中以更快的速度积累。晚期糖基化终末产物受体（receptor of advanced glycation end products，RAGE）于1991年首次发现，Horiuchi S等[10]证实抗AGEs牛血清白蛋白的多克隆抗体和单克隆抗体对AGE产物具有特异性，且对蛋白质和葡萄糖反应的早期产物没有特异性，并首次发现AGE特异性受体结构。RAGE是一种45 kDa的细胞表面膜结合受体，由3个细胞外结构域V、C1和C2组成，以跨膜螺旋样结构存在并有尾部游离在细胞质中，共同组成该模式识别受体。RAGE常见存在形式包括可溶性受体（soluble receptor for advanced glycation end products，sRAGE）和内源性分泌型受体（endogenous secretory receptor for advanced glycation end products，esRAGE）[11]，sRAGE主要存在于各类细胞膜上、血液和其他体液中，作为模式识别受体与多种配体结合。esRAGE是由RAGE前体信使核糖核酸（precursor messenger ribonucleic acid，pre-mRNA）的选择性剪接产生的[12]，葡萄糖代谢受损可能影响其水平调节。Brett J等[13]在1993年发现RAGE表达在多种细胞上，并通过AGE-RAGE通路影响心血管疾病、神经系统疾病和癌症等多种疾病的发生发展。

2 AGE-RAGE与脂质代谢

2.1 脂质含量

Reckelhoff JF等[14]在1998年首次发现衰老后AGE-RAGE轴会导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）过度产生，进而介导脂质过氧化并产生血管收缩性F2样前列腺素，从而促进脂质代谢疾病和血管病变发生。研究表明AGE-RAGE轴激活可下调高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）水平[15]，上调低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）[16]和甘油三酯（triglyceride，TG）水平[17]。过氧化物酶体增殖物激活受体-α（peroxisome proliferator-activated receptor-α，PPAR-α）调节剂Pemafibrate处理后，通过激活AGE-RAGE轴降低餐后TG和LDL水平[18]，上调HDL水平，表现出对脂质代谢疾病的保护作用。

2.2 脂质代谢相关酶

在脂质代谢过程中，AGE-RAGE轴参与多种关键酶的调控。在糖尿病大鼠中使用依折麦布处理激活AGE-RAGE轴，下调肝脏羟甲基戊二酰辅酶A（hydroxymethylglutaryl-coenzyme A，HMG-CoA）还原酶活性，从而降低胆固醇合成水平[19]。Catalpol可通过激活AGE-RAGE轴降低糖尿病小鼠乙酰辅酶A羧化酶（acetyl-CoA carboxylase，ACC）和羟甲基戊二酰辅酶A还原酶（hydroxymethylglutaryl-CoA reductase，HMGCR）水平，抑制肝脏TG和胆固醇合成[20]。

2.3 中间代谢过程

研究发现，在小鼠模型中使用PPAR-α激动剂非诺贝特（fenofibrate）增强PPAR-α活性，能够激活肝组织中AGE-RAGE轴，提高甘油三酯的β氧化速率，促进氧化磷酸化和脂肪酸β-氧化相关基因表达，抑制肝脏内脂质积累[21]。上调雌激素受体1（estrogen receptor 1，ESR1）表达能够维持乙酰辅酶A羧化酶磷酸化活性[22]，以及抑制肝脏中硬脂酰辅酶A去饱和酶1（stearoyl-CoA desaturase 1，SCD1）、乙酰辅酶A酰基转移酶1（acetyl-CoA acyltransferase 1，ACAA1）、脂肪酸合成酶（fatty acid synthase，FASN）、硬脂酰辅酶A去饱和酶（stearoyl-CoA desaturase，SCD）和线粒体甘油-3-磷酸酰基转移酶（glycerol-3-phosphate acyltransferase，mitochondrial，GPAM）表达[23-24]，从而共同减少肝脏脂肪从头合成，同时促进LDL、极低密度脂蛋白（very low-density lipoprotein，βVLDL）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）和乳糜微粒残余物的清除[25]。增加肝组织和白色脂肪组织中的脂肪分解和脂质β-氧化水平，影响脂质代谢改善获得性高脂血症。

2.4 转运蛋白

AGE-RAGE轴的激活可以通过影响多种关键分子表达，从而调节细胞代谢和炎症状态。例如，激活AGE-RAGE轴可下调AKT丝氨酸/苏氨酸激酶1（AKT serine/threonine-protein kinase，AKT1）和细胞周期蛋白D1（cyclin D1，CCND1），同时上调ESR1。这种调节机制通过上调酰基辅酶A氧化酶-1（acyl-CoA oxidase-1，ACOX-1）和PPAR-α的表达[26]，同时抑制白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等炎症因子，促进脂质代谢清除并抑制炎症反应。其中IL-6和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）上调依赖于M1型巨噬细胞中的甾醇调节元件结合蛋白-1a（sterol regulatory element-binding protein-1a，SREBP-1a）。AGE-RAGE轴激活后抑制促炎因子产生以抑制脂肪酸代谢成胆固醇，同时抑制M1型巨噬细胞产生及进一步释放促炎因子，从而抑制炎症进展及脂肪代谢紊乱[27]。

综上所述，AGE-RAGE通路通过调节脂蛋白的合成、分解及转运，以及影响关键酶的活性，在脂质代谢中发挥重要作用。

3 AGE-RAGE通路与疾病

3.1 AGE-RAGE与AS

目前认为，AS的发生是内皮细胞下脂质堆积、炎症反应与氧化应激共同作用的结果。Schmidt AM等[28]在1995年首

次表明AGE-RAGE轴参与AS的早期发展，主要作用为AGE-RAGE轴促进内皮细胞的血管细胞黏附分子-1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1）表达，促进脂质内膜下积累以及代谢紊乱。AGE-RAGE轴对AS的促进作用主要表现在诱导炎症反应[29]、氧化应激[30]、血管新生[31]、血管钙化[32]和蛋白表达[16]等，共同促进AS进展。同时也通过促巨噬细胞摄取氧化修饰的低密度脂蛋白（oxidized low-density lipoprotein，ox-LDL）促泡沫细胞生成[33]、促烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase，NOX）活化[34]、激活核因子-κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、转化生长因子-β（transforming growth factor β，TGF-β）等共同促AS进展[35]。但以上作用仅见于内源性分泌型受体esRAGE，在可溶性受体sRAGE中，其通过阻断AGE-RAGE轴发挥抗AS作用，展现了AGEs不同受体对AS发展的不同影响[36]。

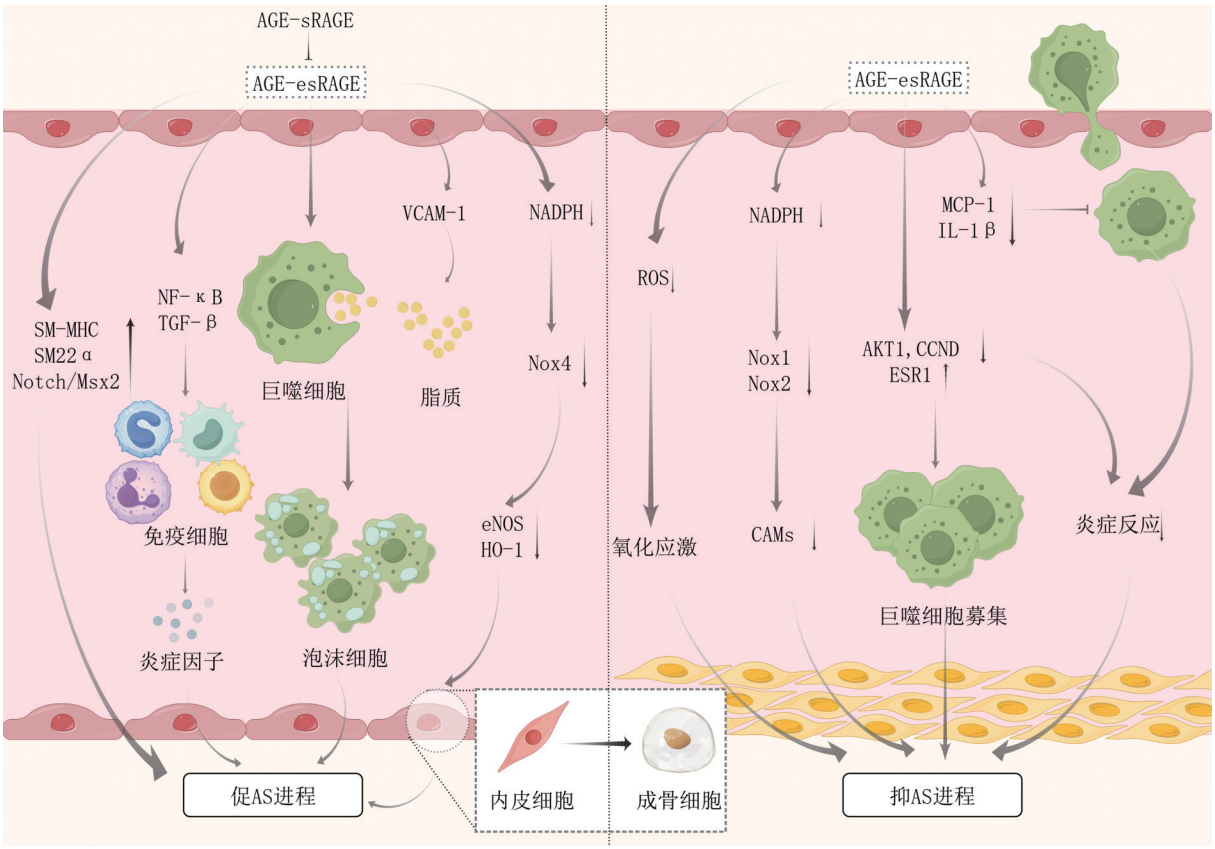
在AS的病理过程中，血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells，VSMCs）通过激活相关信号通路影响内皮细胞，从而表现出对AS的双向调控作用。研究表明，在体外大鼠VSMCs模型中使用活性形式的纯化谷胱甘肽S-转移酶标签-晚期糖基化终末产物受体重组蛋白（glutathione S-transferase-tagged receptor for advanced glycation endproducts recombinant protein，GST-RAGE）和人胚胎肾细胞293（human embryonic kidney 293 cells，HEK293）来源的RAGE激活AGE-RAGE轴后，下调平滑肌-肌球蛋白重链（smooth muscle-myosin heavy chain，SM-MHC）和平滑肌22α（smooth muscle 22α，SM22α）水平，同时上调Notch/Msx2通路共同促进VSMCs向成骨样细胞转化[37]。相反，当用微小核糖核酸-21-3p（micro ribonucleic acid-21-3p，miR-21-3p）模拟物的腺病毒转染高浓度葡萄糖诱导的VSMCs后[38]，AGE-RAGE轴的激活下调ROS和炎症因子水平，缓解AS病理进展。同时抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）通路[38]。NOX家族生物学功能依赖于NADPH，其中NOX1和NOX2的抑制导致细胞黏附蛋白（cell adhesion molecules，CAMs）水平上调、巨噬细胞募集减少等从而抑制AS中新生血管的增殖和迁移[39]；而NOX4通过释放过氧化氢降低血管增殖速度，并在血管氧化应激情况下维持内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）和血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）的表达[40]，对AS进展具有保护作用，故NOX4表达下调会加速AS的进展。

某些药物通过影响AGE-RAGE轴表现出对AS发展的抑制作用，达到治疗AS的效果。如Wang L等[41]通过网络药理学和生物信息学分析发现，黄芪在高脂血症中通过激活AGE-RAGE信号轴，下调AKT1和CCND1水平、上调ESR1水平，从而抑制炎症反应和调节脂质代谢。在高糖诱导的人系膜细胞（human mesangial cells，HMC）中，与未使用大麻二酚的对照组模型相比，大麻二酚通过激活AGE-RAGE轴减少HMC中单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）和IL-1β的转录表达[42]，降低炎症反应的同时抑制单核细胞在内皮下的趋化浸润，从而抑制在内皮下间隙形成动脉粥样硬化斑块的病理进程[43]，进而抑制AS进展。甘氨酸通过改善人脐血管内皮细胞（human umbilic vein endothelial cells，HUVEC）中Glo1基因的功能[44]，减少甲基乙二醛的产生，抑制AGE/RAGE通路以及其诱导的氧化应激效应。AGE-RAGE轴在调控AS的具体机制见图1。这为通过AGE-RAGE轴治疗AS的药物研究提供新思路。

3.2 AGE-RAGE与脂肪肝病

肝脏脂质代谢主要涉及脂肪酸的合成、摄取与利用。当脂肪酸代谢异常并伴随炎症及纤维化进程时，脂质在肝内堆积，进而发展为脂肪肝病。AGE-RAGE轴激活后通过促进炎症反应和氧化应激，驱动肝细胞脂质积累，进而促进肝脏内肝星状细胞活化及胶原沉积，最终导致肝纤维化和代谢功能障碍[45]，并可通过引发胰岛素抵抗等导致多种并发症。AGEs会促进细胞外基质（extracellular matrix，ECM）中胶原的不可逆交联[46]，从而影响肝星状细胞和内皮细胞生理功能。在糖尿病患者中，血液中游离脂肪酸和胆固醇在肝细胞中堆积，并通过激活炎症反应和氧化应激等途径损伤肝细胞，受损的肝细胞通过产生ROS和损伤相关的分子模式（damage associated molecular patterns，DAMPs）激活NF-κB通路，触发促炎因子分泌从而引发炎症反应，进而诱导肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSC）向肌成纤维细胞转化，促进肝纤维化病理进程。同时AGE-RAGE轴激活下游转化生长因子-β/TGF-βI型受体/Smad家族成员3（transforming growth factor-beta/TGF-beta receptor type I/Smad family member 3，TGF-β/TβRI/Smad3）信号通路[47]，上调基质细胞蛋白血小板反应蛋白-1（thrombospondin-1，TSP-1）、激活血管紧张素II（angiotensin II，Ang II）、上调促炎细胞因子IL-1β和TNF-α表达以及增加TGF-β受体表达，共同促进肝纤维化进程。

3.2.1 抑制脂质积累与脂肪变性 研究证实，调控AGE-RAGE轴抑制脂肪积累和氧化应激导致的不良反应，抑制脂肪肝病进程。Peng C等[48]发现通过网络药理学、分子对接和大鼠体外肝组织实验证明气滞汤通过下调AGE-RAGE轴，上调丝裂原活化蛋白激酶8（mitogen-activated protein kinase 8，MAPK8）和ESR1靶点表达，下调IL-6、血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor A，VEGFA）等转录，通过调节脂质储存、定位、多肽/寡肽转运，从而减少肝脏脂肪堆积，延缓脂肪性肝病发生发展。石斛混合物通过下调AGE/RAGE/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）信号通路，可改善脂质代谢异常的人肝癌细胞系（human liver cancer cell line，HepG2），并改善非酒精性脂肪性肝病[49]。如Xu S等[50]通过网络药理学和分子对接研究证明，银杏叶通过缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）调节过氧化物酶体增殖物激活受体来激活AGE-RAGE通路，从而进一步促



注：本图展示了AGE-RAGE轴在AS中的双向调控作用。AGE-esRAGE轴激活后，上调NADPH氧化酶（Nox1/2/4）、NF-κB，促进炎症因子（IL-1β、MCP-1）、黏附分子（VCAM-1）及巨噬细胞募集，加速泡沫细胞形成与AS进展，而sRAGE受体对此进程具有抑制作用。另一方面，esRAGE、eNOS、HO-1等分子抑制氧化应激与炎症，上调平滑肌标志物（SM-MHC、SM22α）及TGF-β，发挥抗AS作用。（本图由Figdraw绘制）

图1 AGE-RAGE轴在AS中的调控机制

进非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）模型中的脂质沉积和核内积累，减少脂肪生成、增加脂肪分解和促进脂质β氧化，参与脂质代谢。同样，Mahmoudi A等[51]证实姜黄素（Curcumin）在非酒精性脂肪肝病中通过激活AGE-RAGE轴，上调PPAR的表达，增加谷胱甘肽过氧化物酶-2和醌氧化还原酶1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1，NQO1]的活性，抑制脂肪积累和减轻氧化应激，从而抑制脂肪生成并增加脂质的分解代谢。

3.2.2 抗损伤和纤维化 脂肪肝病的持续进展主要与纤维化进程相关，药物干预可调控AGE-RAGE轴延缓肝脏疾病进展。奥美沙坦通过下调AGE/RAGE/p-JNK通路抑制肝氧化应激和炎症反应，减少肝纤维化进程[52]。独一味多酚苷提取物通过RAGE/肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）/MAPK/NF-κB轴促进小鼠体内活化HSC凋亡并使其转变为失活状态，抑制AGEs产生，减少肝组织损伤和纤维化进程[53]。黄腐酚通过激活核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，NRF2）/RAGE/NF-κB通路减少氧化应激和炎症反应，防止肝细胞脂肪变性和纤维化[54]。柚皮苷可通过抑制AGE-RAGE轴减少HepG2细胞自噬和氧化应激，减少脂肪性肝炎损伤[55]。

3.3 AGE-RAGE与肿瘤重编程

为适应微环境，肿瘤细胞不仅增加葡萄糖摄取和糖酵解，还通过调控ACC、FASN、肉碱棕榈酰转移酶-1（carnitine palmitoyltransferase-1，CPT-1）等关键酶，增强脂质的摄取、合成、氧化与储存，以实现能量的合理分配，从而适应外界环境[56]。癌细胞以无氧糖酵解为主要供能方式，其产生甲基乙二醛（methylglyoxal，MG）与蛋白质进行非酶糖基化，最终促进AGEs产生。AGE-RAGE轴又进一步通过影响脂质合成、摄取和氧化等脂质代谢过程来影响癌细胞生理代谢，从而影响肿瘤发展。例如最具代表性的乳腺癌，脂质代谢相关的AGE-RAGE轴发生显著改变，脂质合成途径在特定亚型中显著上调，以满足癌细胞快速增殖的能量和生物膜需求[57]，促进肿瘤进展。黄芩可能通过激活AGE-RAGE通路抑制ACC、HMGCR等关键酶的活性，抑制乙酰辅酶A向脂肪酸和甘油三酯等的转化，从而抑制肿瘤细胞的脂质蓄积与能量供应，发挥抗增殖作用[58]。研究发现，在人乳腺癌细胞（michigan cancer foundation-7，MCF-7）模型中使用SCD1抑制剂，AGE-RAGE轴被激活，抑制脂肪酸合酶表达，从而减少饱和脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸，导致细胞周期阻滞于G1期，抑制癌细胞转移生长[59]。但同时也会促进人类白细胞分化

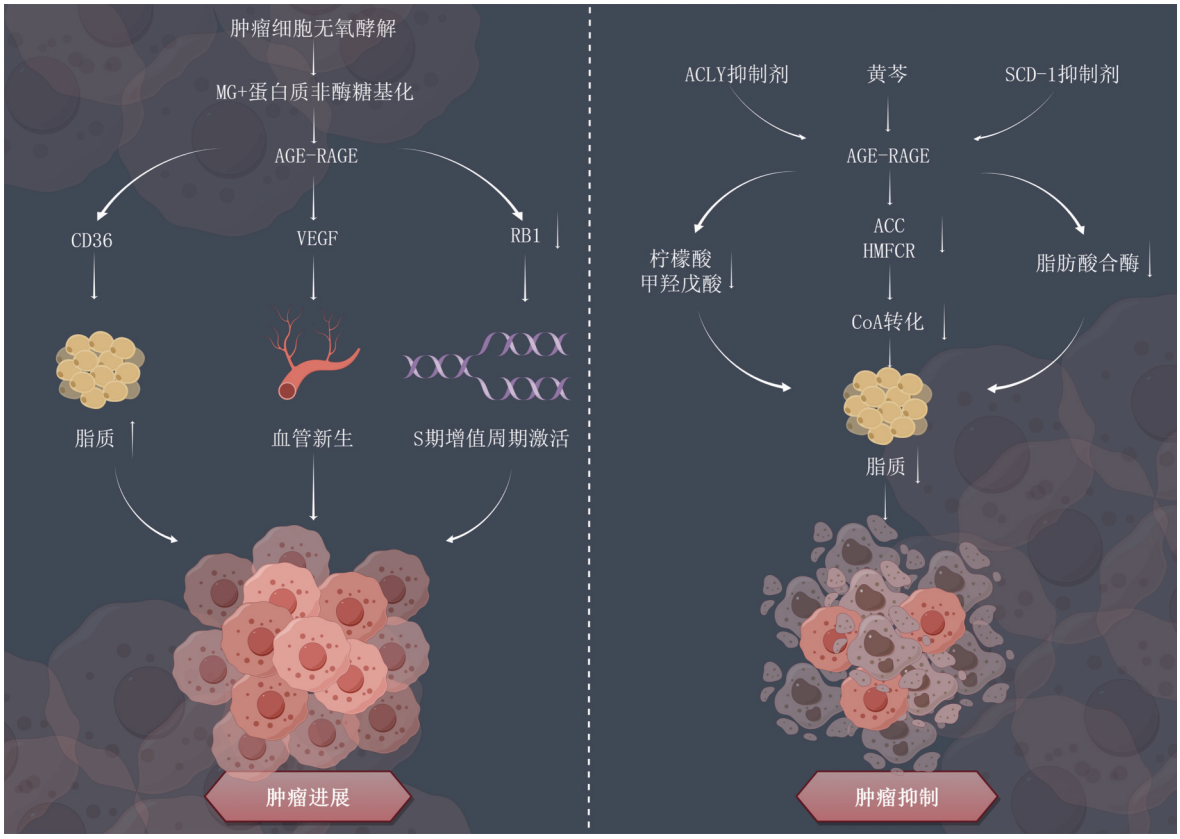
抗原36（cluster of differentiation 36，CD36）表达，促进脂质摄取，形成恶性肿瘤微环境（tumor micro-environment，TME）[60]。在MCF-10A人乳腺上皮细胞中使用三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）柠檬酸裂解酶抑制剂后AGE-RAGE轴被激活，减少癌细胞柠檬酸水平和通过影响甲羟戊酸途径来影响脂肪酸合成，减少癌细胞活性，抑制肿瘤进展[61]。

TME的改变对促进肿瘤发展体现在多方面，包括影响脂质代谢、改变细胞基因转录以及通过与其他信号通路交联产生后续影响。AGE-RAGE轴可通过促进肿瘤微环境形成、诱导免疫细胞功能改变以及促进血管新生来加速肿瘤侵袭[62]。如在人前列腺癌细胞系（human prostate cancer cell line，PC-3）中通过激活AGE-RAGE轴，抑制视网膜母细胞瘤基因1（retinoblastoma gene 1，RB1）表达，促进肿瘤细胞增殖[63]。在Hep3B人肝癌细胞系中使用甘油酸衍生的AGEs诱导AGE-RAGE轴表达，表现为血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）水平上调，促进肿瘤新生血管生成以及肿瘤迁移[64]，此效应在HUVEC中同样存在。

在缺氧生存环境中，肿瘤主要通过促进脂质摄取合成、促进VEGF表达、形成免疫抑制环境等途径形成利于自身生长侵袭的TME，AGE-RAGE轴在此过程中起到促进作用。但提前抑制脂质代谢关键酶后，此时AGE-RAGE轴的激活可对肿瘤进展起到抑制作用，AGR-RAGE轴在肿瘤细胞代谢的具体调控机制见图2。如何逆转AGE-RAGE通路对肿瘤微环境中脂质生成及血管生成的促进作用，抑制肿瘤生长侵袭值得深入研究。

3.4 AGE-RAGE与糖尿病

糖尿病状态下，AGE-RAGE轴被激活，释放大量ROS，进而激活磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B（phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B，PI3K-Akt）、NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶（mitogen-activated protein kinase-extracellular signal-regulated kinase，MAPK-ERK）及Janus激酶-信号转导及转录激活因子3（janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3，JAK-STAT3）等多条信号通路，诱发炎症、脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）损伤及自噬异常等病理改变[65-66]。同时可促进CD8+和CD4+ T细胞增殖并在胰岛中浸润，导致胰岛β细胞损伤，诱发1型糖尿病产生[67]。Yang L等[68]通过网络药理学研究证明，舒心汤在糖尿病中通过减少LDL来抑制AGE-RAGE轴，下调IL-6等关键靶点来发挥抗凋亡作用，提高对脂质过氧化的抵抗力，降低血脂。同时抑制VEGFA表达能够降低脂



注：本图展示了肿瘤细胞无氧酵解及其下游代谢产物（如柠檬酸、甲羟戊酸、脂质）通过AGE-RAGE轴促进肿瘤进展的机制。ATP柠檬酸裂解酶抑制剂（ATP citrate lyase inhibitor，ACLY）抑制剂、黄芩、SCD-1抑制剂等可通过抑制脂肪酸合成、甲羟戊酸通路及脂质生成，阻断血管新生与S期增殖周期激活。AGE-RAGE轴通过CD36、VEGF、RB1等分子调控脂质代谢与血管新生，最终影响肿瘤进展（促进）与肿瘤抑制（抑制）之间的平衡。（本图由Figdraw绘制）

图2 肿瘤细胞代谢与AGE-RAGE轴在肿瘤进展中的调控机制示意图

肪组织中血管密度和促进脂肪缺氧环境形成，进一步改善脂质代谢紊乱[69]。Guo JF 等[70]通过动物实验以及中药网络药理学研究发现，补阳还五汤在糖尿病中通过下调 AGE-RAGE 轴，下调 IL-6、TNF-α、VEGFA 和半胱天冬酶-3（caspase-3，CASP3）等靶基因的表达。其中 CASP3 与细胞凋亡、焦亡以及重复刺激诱导的细胞死亡有关[71]，其下调有利于肝细胞保护和糖原合酶活性，延缓糖尿病相关肺纤维化进程、降低炎症反应、减少肝细胞空泡形成和稳定葡萄糖稳态[72-73]，降低游离脂肪酸氧化水平，调节脂质代谢紊乱。

4 总结和展望

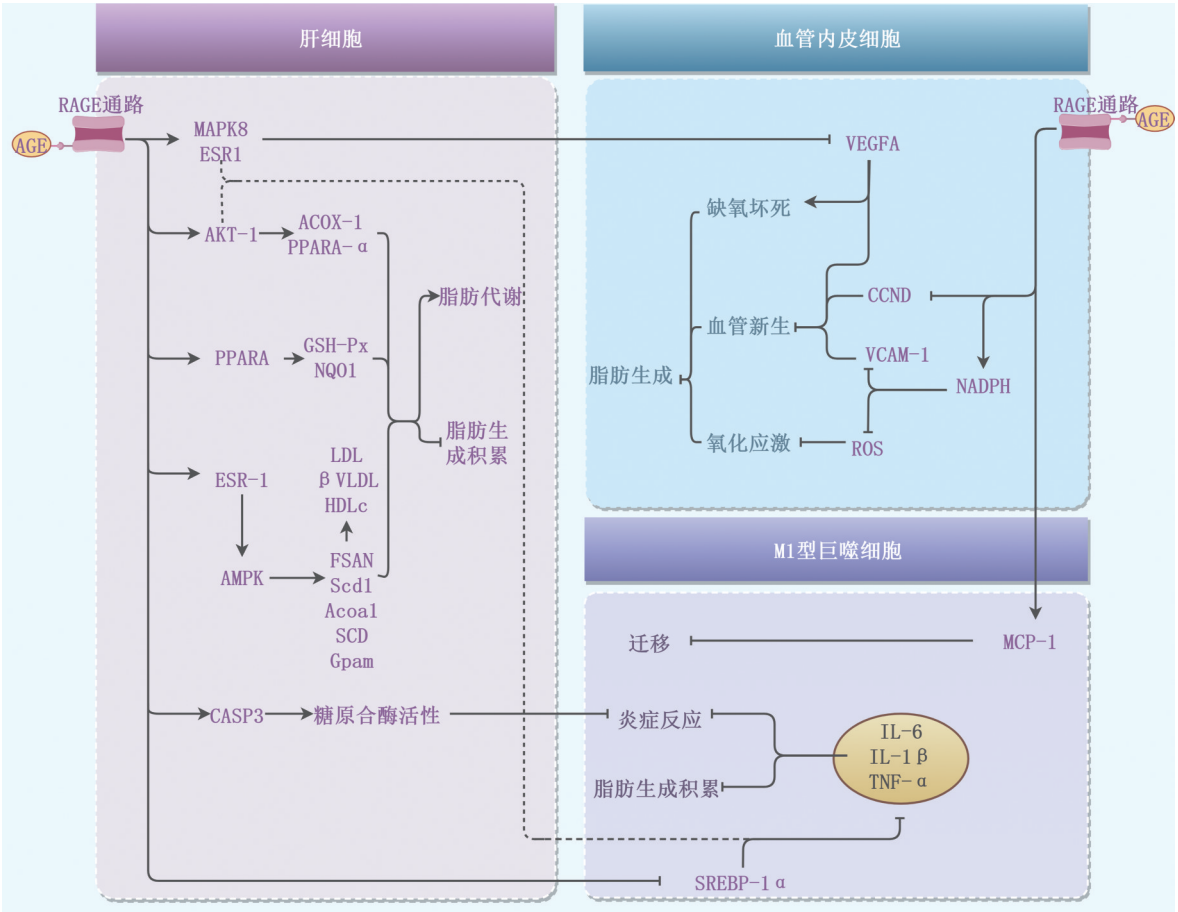
AGE-RAGE 轴常见于衰老及糖尿病患者体内，通过影响脂质含量、代谢酶、转运蛋白及代谢过程，参与大脑、心血管、肝、肾等多器官并发症的发生发展。本文总结了 AGE-RAGE 轴在脂质代谢、AS、脂肪肝病和肿瘤代谢重编程等方面的作用，并对药物影响该通路干预上述疾病的作用机制进行归纳总结，对临床用药的应用提供更多理论依据。AGE-RAGE 轴在脂质代谢的整体机制见图 3，不同药物调控 AGE-RAGE 轴的具体机制见表 1。

4.1 靶向药物临床转化

针对 AGE-RAGE 轴的靶向药物已有部分进入临床试验阶段，如 RAGE 特异性抑制剂 azeliragon（TTP488）已在多个肿瘤和神经退行性疾病的临床试验中展现出积极疗效。在乳腺癌患者中，1 项 Ⅰ/Ⅱ 期临床试验（NCT05256745）正在评估 azeliragon 联合化疗降低蒽环类药物心脏毒性及改善认知功能的效果[74]。而在胶质母细胞瘤中，Ⅰb/Ⅱ 期 CAN-201 NDG 临床试验证明 azeliragon 联合放射治疗可以有效减少免疫抑制性骨髓细胞并恢复 T 细胞活化，治疗胶质母细胞瘤[75]，且 azeliragon 联合放疗和替莫唑胺的治疗效果相关研究正在进行临床试验中[76]。同时此药物还在软脑膜转移瘤联合全脑脊髓放疗（NCT06724926）的临床试验中展现一定临床价值[77]。这显示了靶向 AGE-RAGE 轴的靶向药物临床转化价值。

4.2 通路交互网络调控

AGE-RAGE 轴并非独立发挥作用，而是与脂质代谢中的多条关键通路形成复杂交互网络，从而从多角度靶向治疗疾病。PPAR-α 作为脂质代谢调控的核心转录因子，与



注：AGE-RAGE 在肝细胞和血管内皮细胞中激活后，主要通过影响脂质代谢过程、炎症反应、氧化应激和血管新生等过程影响机体脂质生成、分布和积累，减少体内脂质堆积。（本图由 Figdraw 绘制）

图 3 AGE-RAGE 轴对脂质代谢的影响

表1 AGE-RAGE轴在不同药物使用后的效应

药物活性成分	核心靶点	作用机制	主要作用
非诺贝特[21]	PPAR-α	激活PPAR-α，上调AGE-RAGE轴下游脂肪酸氧化相关基因	促进肝脏脂质β-氧化，减少脂质沉积，改善高脂血症
培马贝特(Pemafibrate)[18]	PPAR-α	选择性激活PPAR-α，调控脂蛋白代谢	降低TG、LDL，升高HDL，改善糖脂代谢紊乱
依折麦布[19]	HMG-CR	下调HMG-CoA还原酶，抑制胆固醇合成	降低胆固醇水平，改善糖尿病相关肾脂代谢异常
奥美沙坦[52]	AGE/RAGE/JNK	抑制AGE/RAGE/p-JNK通路，减轻氧化应激与炎症	改善糖尿病肝损伤，抑制肝纤维化与炎症反应
大麻二酚[42]	AGE-RAGE	抑制AGE-RAGE通路，减少MCP-1、IL-1β表达	减轻血管炎症，抑制动脉粥样硬化斑块形成
甘氨酸[44]	Glo1/AGE/RAGE	恢复Glo1功能，减少AGE生成，阻断RAGE信号	抑制血管氧化应激，保护内皮细胞功能
黄芩[58]	AGE-RAGE、ACC/HMGCR	抑制脂质合成关键酶，阻断AGE-RAGE下游信号	抑制肿瘤脂质蓄积，发挥抗增殖作用
石斛混合物[49]	AGE/RAGE/Akt	下调AGE/RAGE/Akt通路	改善肝细胞脂质代谢，缓解非酒精性脂肪肝
黄腐酚[54]	NRF2/RAGE/NF-κB	激活NRF2，抑制RAGE/NF-κB介导炎症	减轻肝脂肪变性与纤维化，抗氧化抗炎
柚皮苷[55]	AGE-RAGE/NF-κB	抑制AGE-RAGE轴，减少线粒体凋亡与自噬	改善糖尿病性脂肪性肝炎
银杏叶[50]	HIF-1α/AGE-RAGE	调控HIF-1α与AGE-RAGE通路，调节脂代谢	促进脂肪分解与β-氧化，改善NAFLD
黄芪[41]	AKT1、CCND1、ESR1	下调AKT1/CCND1，上调ESR1，抑制炎症	调节脂质代谢，减轻高脂血症与血管炎症
梓醇(Catalpol)[20]	ACC、HMGCR	降低ACC与HMGCR活性，抑制脂质合成	减少肝脏TG与胆固醇，改善糖尿病脂代谢
气歌汤[48]	AGE-RAGE、MAPK8、ESR1	下调AGE-RAGE，调控脂质储存与转运	减少肝脏脂肪堆积，防治NAFLD
舒心汤[69]	AGE-RAGE、IL-6、VEGFA	抑制AGE-RAGE通路，下调炎症与血管生成因子	改善糖尿病血脂紊乱，抗心肌缺血损伤
补阳还五汤[70]	AGE-RAGE、IL-6、TNF-α、CASP3	下调AGE-RAGE及促炎、凋亡靶基因	减轻糖尿病肺纤维化，保护肝细胞

注：AGE-RAGE通路激活在脂质代谢相关疾病中呈现双向调控作用，即其既可以发挥保护作用也在特定条件下促进病理进程。如何选择特异性靶点药物在发挥保护作用的同时不产生促病理进程的副作用，是该领域从基础研究向临床转化应用的关键难题。以下从药物临床转化、通路交互网络和组织特异性的动态调控三方面进行阐述

AGE-RAGE轴之间存在功能性交叉。非诺贝特和培马贝特通过激活肝细胞中PPAR-α上调AGE-RAGE轴，促脂质β-氧化和调控脂蛋白代谢，改善糖脂代谢[18,21]。同时也发现AGE-RAGE轴通过抑制NF-κB通路，调控下游炎症反应和线粒体功能结局，从而延缓肝脂肪变性与纤维化损伤进程[54-55]。这种多线路调控关系提示，将多通路调节剂联用，可能实现对脂质代谢的多靶点、多层级干预。未来的研究应聚焦于绘制AGE-RAGE轴与AMPK、PPAR-α、NF-κB等通路之间的信号交互图谱，明确其在不同代谢状态和组织背景下的调控逻辑，为联合用药方案的理性设计提供支撑。

4.3 组织特异性动态调控

AGE-RAGE轴在不同疾病和不同组织中呈现出显著的组织特异性调控特征，这为未来的精准靶点对应开发指明了方向。在AS中，AGE-RAGE轴激活后虽能抑制其病理进程，但同时下调具有维持eNOS和HO-1表达作用的NOX4反而促进血管损伤和AS进展[37-38,40]。此双向作用揭示出研发特异性AGE-RAGE轴调控药物的重要性。同时在脂质代谢中，AGE-RAGE轴激活呈现出组织特异性。在肝细胞中，其促进脂肪代谢进程和抑制炎症反应[48]；在肿瘤微环境中，其一方面通过抑制脂质积累切断肿瘤能量供应从而抑制肿瘤[59]，另一方面通过促进血管新生和加速细胞增殖周期从而促进肿瘤进展[62-63]。这种组织特异性和双向调控结局决定了未来药物研发需要向着精准靶向的方向前进，从而精准调控通路结局，减少不良反应等其他不良结局。

4.4 未来临床转化方向

未来针对AGE-RAGE轴的研发及临床转化方向主要有：①开发具有组织靶向性(如肝靶向、血管靶向)或效应靶向性(如精准对应治疗结局)的下一代RAGE抑制剂，并借助纳米递送系统或抗体-药物偶联技术提高用药的精准度；②开展AGE-RAGE抑制剂与降脂药物[如他汀类、前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor，PCSK9)]或代谢调节药物[如二甲双胍、

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor,SGLT2)]的联合用药临床研究,减少对其他组织的不良反应,探索协同增效的可能性;③研发具有疾病阶段特异性的靶向药物,根据疾病不同病理进程选用相应靶向药物或联合方案,实现对疾病不同阶段的分层治疗。唯有在机制精准解析、药物靶向开发及临床协同转化全方位推进,才能将AGE-RAGE轴的研究成果切实转化为脂质代谢相关疾病的高效防控策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 杨倩:负责数据收集与分析,以及论文初稿撰写;张艺婵:参与结果讨论,并对论文进行重要修改;王可雅:协助数据收集、统计分析,并提供技术支持;李笑:负责研究指导、方法论构建、论文审阅与最终定稿

参 考 文 献

[1] Tsutsumi T, Kawaguchi T, Fujii H, et al. Low HDL cholesterol levels in women and hypertriglyceridemia in men: predictors of MASLD onset in individuals without steatosis[J]. J Gastroenterol, 2025. DOI: 10.1007/s00535-025-02242-y.

[2] Deng YJ, Li N, Wu Y, et al. Global, regional, and national burden of diabetes-related chronic kidney disease from 1990 to 2019[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 672350.

[3] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告2023概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.

National Center for Cardiovascular Diseases, The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China, Hu SS. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary[J]. Chin Circ J, 2024, 39(7): 625-660.

[4] Han YZ, Du BX, Zhu XY, et al. Lipid metabolism disorder in diabetic kidney disease[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1336402.

[5] Parhofer KG. The treatment of disorders of lipid metabolism[J]. Deutsches Ärzteblatt Int, 2016: 261-8.

[6] März W, Scharnagl H, Kleber M, et al. Labordiagnostik von fettstoffwechselstörungen[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2023, 148(23): e120-e146.

[7] Abumrad NA, Cabodevilla AG, Samovski D, et al. Endothelial cell receptors in tissue lipid uptake and metabolism[J]. Circ Res, 2021, 128(3): 433-450.

[8] Nagaraj RH, Linetsky M, Stitt AW. The pathogenic role of Maillard reaction in the aging eye[J]. Amino Acids, 2012, 42(4): 1205-1220.

[9] Seaver JL, Kertesz ZI. The Browning (Maillard) reaction in heated solutions of uronic acids[J]. J Am Chem Soc, 1946, 68(11): 2178.

[10] Horiuchi S, Araki N, Morino Y. Immunochemical approach to characterize advanced glycation end products of the Maillard reaction Evidence for the presence of a common structure[J]. J Biol Chem, 1991, 266(12): 7329-7332.

[11] Yamagishi SI, Matsui T, Nakamura K. Kinetics, Role and Therapeutic Implications of Endogenous Soluble form of Receptor for Advanced Glycation end Products (sRAGE) in Diabetes[J]. Curr Drug Targets, 2007, 8(10): 1138-1143.

[12] Erusalimsky JD. The use of the soluble receptor for advanced glycation-end products (sRAGE) as a potential biomarker of disease risk and adverse outcomes[J]. Redox Biol, 2021, 42: 101958.

[13] Brett J, Schmidt AM, Yan SD, et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues[J]. Am J Pathol, 1993, 143(6): 1699-1712.

[14] Reckelhoff JF, Kanji V, Racusen LC, et al. Vitamin E ameliorates enhanced renal lipid peroxidation and accumulation of F_2-isoprostanes in aging kidneys[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 1998, 274(3): R767-R774.

[15] Corica D, Aversa T, Ruggeri RM, et al. Could AGE/RAGE-related oxidative homeostasis dysregulation enhance susceptibility to pathogenesis of cardio-metabolic complications in childhood obesity? [J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 426.

[16] Yashima H, Terasaki M, Sotokawauchi A, et al. AGE-RAGE axis stimulates oxidized LDL uptake into macrophages through cyclin-dependent kinase 5-CD36 pathway *via* oxidative stress generation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9263.

[17] Pillai JA, Bena J, Bekris L, et al. Metabolic syndrome biomarkers relate to rate of cognitive decline in MCI and dementia stages of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 54.

[18] Araki E, Yamashita S, Arai H, et al. Effects of pemafibrate, a novel selective PPARα modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Diabetes Care, 2018, 41(3): 538-546.

[19] Nabi R, Alvi SS, Shah A, et al. Ezetimibe attenuates experimental diabetes and renal pathologies *via* targeting the advanced glycation, oxidative stress and AGE-RAGE signalling in rats[J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(4): 831-846.

[20] Bao QW, Shen XZ, Qian L, et al. Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2016, 20(2): 153.

[21] Lakhia R, Yheskel M, Flaten A, et al. PPARα agonist fenofibrate enhances fatty acid β-oxidation and attenuates polycystic kidney and liver disease in mice[J]. Am J Physiol Ren Physiol, 2018, 314(1): F122-F131.

[22] Cole LK, Jacobs RL, Vance DE. Tamoxifen induces triacylglycerol accumulation in the mouse liver by activation of fatty acid synthesis [J]. Hepatology, 2010, 52(4): 1258-1265.

[23] Gao H, Bryzgalova G, Hedman E, et al. Long-term administration of estradiol decreases expression of hepatic lipogenic genes and improves insulin sensitivity in ob/ob mice: a possible mechanism is through direct regulation of signal transducer and activator of transcription 3[J]. Mol Endocrinol, 2006, 20(6): 1287-1299.

[24] Gao H, Fält S, Sandelin A, et al. Genome-wide identification of estrogen receptor α-binding sites in mouse liver[J]. Mol Endocrinol, 2008, 22(1): 10-22.

[25] Cooper AD, Nutik R, Chen J. Characterization of the estrogen-induced lipoprotein receptor of rat liver[J]. J Lipid Res, 1986, 28(1): 59-68.

[26] Ambade A, Lowe P, Kodys K, et al. Pharmacological inhibition of CCR2/5 signaling prevents and reverses alcohol-induced liver damage, steatosis, and inflammation in mice[J]. Hepatology, 2019, 69(3): 1105-1121.

[27] Vassiliou E, Farias-Pereira R. Impact of lipid metabolism on macrophage polarization: implications for inflammation and tumor immunity[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12032.

[28] Schmidt AM, Hori O, Chen JX, et al. Advanced glycation end-products interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes[J]. J Clin Invest, 1995, 96(3): 1395-1403.

[29] Machahua C, Montes-Worboys A, Llatjos R, et al. Increased AGE-RAGE ratio in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Res, 2016, 17(1): 144.

[30] Prasad K, Lee P. Suppression of hypercholesterolemic atherosclerosis by pentoxifylline and its mechanism[J]. Atherosclerosis, 2007, 192(2): 313-322.

[31] Prasad K, Mishra M. Mechanism of hypercholesterolemia-induced atherosclerosis[J]. Rev Cardiovasc Med, 2022, 23(6): 212.

[32] Kay AM, Simpson CL, Stewart JA. The role of AGE/RAGE signaling in diabetes-mediated vascular calcification[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 6809703.

[33] Yashima H, Terasaki M, Sotokawauchi A, et al. AGE-RAGE axis stimulates oxidized LDL uptake into macrophages through cyclin-dependent kinase 5-CD36 pathway *via* oxidative stress generation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9263.

[34] Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(3): 377-388.

[35] Prasad K. Involvement of AGE and its receptors in the pathogenesis of hypertension in elderly people and its treatment[J]. Int J Angiol, 2022, 31(4): 213-221..

[36] Steenbeke M, De Bruyne S, De Buyzere M, et al. The role of soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in the general population and patients with diabetes mellitus with a focus on renal function and overall outcome[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2021, 58(2): 113-130.

[37] Suga T, Iso T, Shimizu T, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products induces osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells[J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 18(8): 670-683.

[38] Shao MZ, Yu MY, Zhao J, et al. miR-21-3p regulates AGE/RAGE signalling and improves diabetic atherosclerosis[J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38(7): 965-975.

[39] Lee MY, San Martin A, Mehta PK, et al. Mechanisms of vascular smooth muscle NADPH oxidase 1 (Nox1) contribution to injury-induced neointimal formation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(4): 480-487.

[40] Schröder K, Zhang M, Benkhoff S, et al. Nox4 is a protective reactive oxygen species generating vascular NADPH oxidase[J]. Circ Res, 2012, 110(9): 1217-1225.

[41] Wang L, Zheng WY, Yang JX, et al. Mechanism of *Astragalus membranaceus* alleviating acquired hyperlipidemia induced by high-fat diet through regulating lipid metabolism[J]. Nutrients, 2022, 14(5): 954.

[42] Li S, Fan CX, Li X, et al. Cannabidiol ameliorates inflammatory response partly by AGE-RAGE pathway in diabetic mice[J]. Drug Dev Res, 2023, 84(7): 1427-1436.

[43] Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(6): 673-685.

[44] Wang ZW, Zhang JQ, Chen L, et al. *Glycine* Suppresses AGE/RAGE signaling pathway and subsequent oxidative stress by restoring Glo1 function in the aorta of diabetic rats and in HUVECs[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4628962.

[45] Asadipooya K, Lankarani KB, Raj R, et al. RAGE is a potential cause of onset and progression of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019(1): 2151302.

[46] Norton GR, Candy G, Woodiwiss AJ. Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats[J]. Circulation, 1996, 93(10): 1905-1912.

[47] Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2021, 1867(4): 166044.

[48] Peng C, Li J, Ke XH, et al. In silico and *in vivo* demonstration of the regulatory mechanism of Qi-Ge decoction in treating NAFLD[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2200258.

[49] Zhuang ST, Zhou X, Yang XW, et al. *Dendrobium* mixture ameliorates hepatic injury induced by insulin resistance *in vitro* and *in vivo* through the downregulation of AGE/RAGE/Akt signaling pathway[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e22007.

[50] Xu S, Tang LD, Qian XD, et al. Molecular mechanism of *Ginkgo biloba* in treating type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease based on network pharmacology, molecular docking, and experimental evaluations[J]. J Food Biochem, 2022, 46(12): e14419.

[51] Mahmoudi A, Butler AE, Majeed M, et al. Investigation of the effect of curcumin on protein targets in NAFLD using bioinformatic analysis[J]. Nutrients, 2022, 14(7): 1331.

[52] Abo El-Nasr NME, Saleh DO, Mahmoud SS, et al. Olmesartan attenuates type 2 diabetes-associated liver injury: Cross-talk of AGE/RAGE/JNK, STAT3/SCOS3 and RAS signaling pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 874: 173010.

[53] Yang CW, Geng XY, Wan GG, et al. Transcriptomic and proteomic investigation of the ameliorative effect of total polyphenolic glycoside extract on hepatic fibrosis in *Lamiophlomis rotata* Kudo *via* the

AGE/RAGE pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 324: 117720.

[54] Wang W, Chen ZX, Zheng TS, et al. Xanthohumol alleviates T2DM-induced liver steatosis and fibrosis by mediating the NRF2/RAGE/NF-κB signaling pathway[J]. Future Med Chem, 2021, 13(23): 2069-2081.

[55] Syed AA, Reza MI, Shafiq M, et al. Naringin ameliorates type 2 diabetes mellitus-induced steatohepatitis by inhibiting RAGE/NF-κB mediated mitochondrial apoptosis[J]. Life Sci, 2020, 257: 118118.

[56] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.

[57] Simeone P, Tacconi S, Longo S, et al. Expanding roles of *de novo* lipogenesis in breast cancer[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(7): 3575.

[58] Bai Y, Zhu RY, Tian YM, et al. Catalpol in diabetes and its complications: a review of pharmacology, pharmacokinetics, and safety[J]. Molecules, 2019, 24(18): 3302.

[59] Zhao J, Zhi Z, Wang C, et al. Exogenous lipids promote the growth of breast cancer cells *via* CD36[J]. Oncol Rep, 2017, 38(4): 2105-2115.

[60] Yamazaki Y, Wake H, Nishinaka T, et al. Involvement of multiple scavenger receptors in advanced glycation end product-induced vessel tube formation in endothelial cells[J]. Exp Cell Res, 2021, 408(1): 112857.

[61] Ozkaya A, Ak H, Atay S, et al. Targeting mitochondrial citrate transport in breast cancer cell lines[J]. Anti Cancer Agents Med Chem, 2015, 15(3): 374-381.

[62] Jin HR, Wang J, Wang ZJ, et al. Lipid metabolic reprogramming in tumor microenvironment: from mechanisms to therapeutics[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 103.

[63] Bao JM, He MY, Liu YW, et al. AGE/RAGE/Akt pathway contributes to prostate cancer cell proliferation by promoting Rb phosphorylation and degradation[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(5): 1741-1750.

[64] Takino J. Glycer-AGEs-RAGE signaling enhances the angiogenic potential of hepatocellular carcinoma by upregulating VEGF expression[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(15): 1781.

[65] Ma XJ, Ma JR, Leng T, et al. Advances in oxidative stress in pathogenesis of diabetic kidney disease and efficacy of TCM intervention [J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2146512.

[66] Sanajou D, Ghorbani Haghjo A, Argani H, et al. AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: Current status and future directions [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833: 158-164.

[67] Du CP, Whiddett RO, Buckle I, et al. Advanced glycation end products and inflammation in type 1 diabetes development[J]. Cells, 2022, 11(21): 3503.

[68] Yang L, Jian Y, Zhang ZY, et al. Network-pharmacology-based research on protective effects and underlying mechanism of Shuxin decoction against myocardial ischemia/reperfusion injury with diabetes[J]. World J Diabetes, 2023, 14(7): 1057-1076.

[69] Sung HK, Doh KO, Son JE, et al. Adipose vascular endothelial growth factor regulates metabolic homeostasis through angiogenesis[J]. Cell Metab, 2013, 17(1): 61-72.

[70] Guo JF, Zhang YW, Zhou R, et al. Deciphering the molecular mechanism of Bu Yang Huan Wu Decoction in interference with diabetic pulmonary fibrosis *via* regulating oxidative stress and lipid metabolism disorder[J]. J Pharm Biomed Anal, 2024, 243: 116061.

[71] Secinaro MA, Fortner KA, Dienz O, et al. Glycolysis promotes caspase-3 activation in lipid rafts in T cells[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 62.

[72] Hamed MA, Akhigbe RE, Aremu AO, et al. Zinc normalizes hepatic lipid handling *via* modulation of ADA/XO/UA pathway and caspase 3 signaling in highly active antiretroviral therapy-treated Wistar rats[J]. Chem Biol Interact, 2022, 368: 110233.

[73] Petrovova E, Purzyc H, Mazensky D, et al. Morphometric alterations, steatosis, fibrosis and active caspase-3 detection in carbamate bendiocarb treated rabbit liver[J]. Environ Toxicol, 2015, 30(2): 212-222.

[74] ClinicalTrials. gov. RAGE Inhibition to Decrease Cardiotoxicity in Women With Early Breast Cancer[DB/OL]. Bethesda(MD): National Library of Medicine (US), 2025(2026-04-11)[2026-04-11]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05256745.

[75] Sepulveda JM, Valiente M, Martínez-García M, et al. Azeliragon, a RAGE inhibitor, in combination with temozolomide and radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma: Preliminary results of phase Ib/II CAN-201 NDG trial[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16_suppl): 2069.

[76] ClinicalTrials. gov. Neoadjuvant Chemoradiotherapy With or Without Concurrent Azeliragon in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma[DB/OL]. Bethesda(MD): National Library of Medicine(US), 2025 (2026-04-11) [2026-04-11]. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT06831526.

[77] Banson KM, Goldberg JD, Cooper BT, et al. TIP-15. Trial in progress: phase IB study of concurrent Azeliragon, a RAGE inhibitor, with craniospinal irradiation in patients with leptomeningeal metastases[J]. Neuro Oncol, 2025, 27(Supplement_5): v423.

(收稿:2026-02-08;修回:2026-04-28;录用:2026-04-30)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

杨倩,张艺婵,王可雅,等.AGE-RAGE轴在脂质代谢疾病中的调节作用及药物干预研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-10.